



302968

**MEMORIA DESCRIPTIVA**  
que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "UN METODO DE  
PREPARACION DE COMPUESTOS DE ALFA-(DIALQUIL  
AMINO) TRIFLUOROMETILPROPIOFENONA"

a favor de

RICHARDSON-MERRELL INC.

domiciliado en 122 East 42nd Street, New York

17, N.Y. ESTADOS UNIDOS.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estado  
unidense nº 300.909 del 8 de agosto de 1.963.

INVENTORES: John Louis Schaar; Albert Anthony  
Carr; y Edwin Ruffin Andrews, todos de nacionalidad estadounidense.

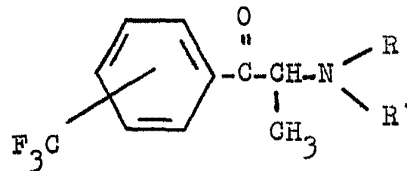
302968



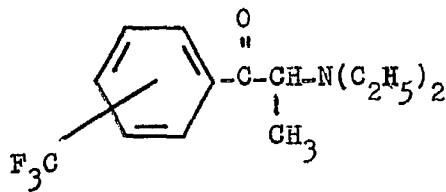
Este invento se refiere a nuevas alfa-(dialquilamino) trifluorometil-propiofenonas que presentan una inusitada y -  
útil combinación de propiedades terapéuticas, y a un método pa  
ra su preparación.

5 Los compuestos del presente invento resultan valiosos como una clase de agentes anorexigénicos, que son particularmente ventajosos debido a que se disminuyen los efectos deriva  
dos, tales como excitación nerviosa y elevación de la tensión típicos en la mayor parte de los agentes anorexigénicos.

10 Los compuestos objeto de la presente invención pueden caracterizarse por la fórmula general:



donde R y R' son grupos alquilo que contiene de 1 a aproxima  
damente 5 átomos de carbono, no siendo la suma del número to  
tal de átomos de carbono en R y R' superior a 6 aproximadamen  
te. Son compuestos de particular interés aquellos en que tanto  
R como R' son grupos etilo según representa la siguiente fó  
mula:  
20 mula:



Comprende asimismo el presente invento sales de adi  
ción ácida de los compuestos arriba indicados formadas con áci  
dos orgánicos e inorgánicos no tóxicos, farmacéuticamente acep  
tables. Se preparan fácilmente las sales mediante reacción del  
30 compuesto básico con una cantidad calculada de ácido orgánico

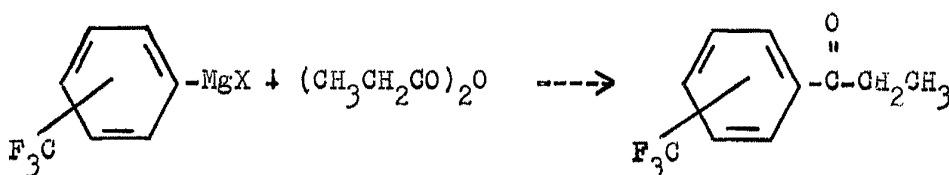


ó inorgánico. Ejemplos de ácidos apropiados que pueden hacerse reaccionar para formar las sales del presente invento son los ácidos hidroclicóric, sulfurico, fosfórico, acético, cítrico, benzoico, y similares.

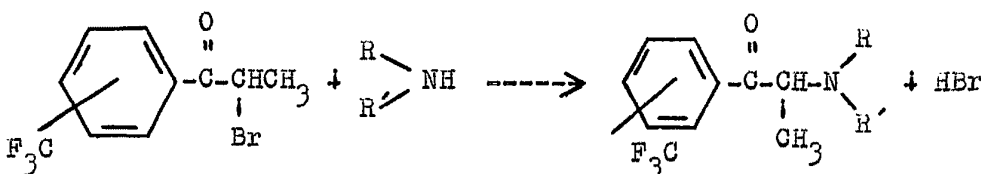
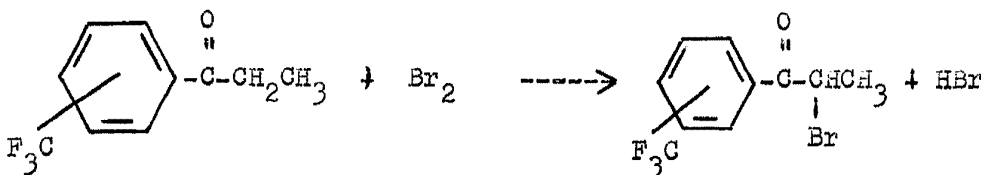
5

Los nuevos compuestos de propiofenona objeto de la presente invención pueden prepararse según ilustra el siguiente esquema de reacción:

10



15



20

La primera fase de la síntesis arriba descrita es la reacción de un haluro de trifluorometilfenilmagnesio con anhídrido propiónico a una temperatura por debajo de 0°C. en un solvente anhidroso para producir una trifluorometilpropiofenona. Entre los solventes útiles para esta reacción se encuentran el éter dietílico, el eter dibutílico, el dioxano, el tetrahydrofurano, y similares. Alternativamente, puede prepararse la trifluorometilpropiofenona mediante reacción de un trifluorometilbenzoni-trilo con haluro de etilmagnesio para formar una cetimina intermedia, que a su vez es hidrolizada con ácido mineral acuoso para formar la deseada estructura de cetona.

30

302968



5 En la segunda fase de la síntesis, se halogena la tri-  
fluometilpropiofenona con bromo o cloro elemental en un me-  
dio solvente adecuado, tal como cloruro de metileno para pro-  
ducir alfa-halotrifluorometilpropiofenona. Se lleva a cabo la  
reacción a temperaturas de entre aproximadamente la tempera-  
tura ambiente y los 100°C. Entre otros agentes halogenantes  
que pueden emplearse se encuentran la N-bromosuccinimida, la  
N-bromoacetamida, el cloruro de sulfurilo, la N-clorosuccini-  
mida, y similares.

10 La fase final de esta síntesis es la aminación de la  
alfa-halotrifluorometilpropiofenona con una dialquilamina ade-  
cuada. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un sol-  
vente inerte tal como el benceno, el tolueno, el dioxano, el  
tetrahidrofurano, y similares, o puede también utilizarse como  
15 solvente un exceso de dialquilamina. Las temperaturas de reac-  
ción varían por lo general entre 50 y 125°C aproximadamente.  
Si se usa un exceso de dialquilamina como medio solvente, el  
solvente actúa como receptor del haluro de hidrógeno libera-  
do durante la reacción. Cuando se emplea un medio solvente no  
20 básico, resulta ventajoso incluir un material básico tal como  
bicarbonato sódico, carbonato sódico, y similares, como recep-  
tores del haluro de hidrógeno formado in situ.

25 Los compuestos de alfa-(dialquilamino)trifluorometil-  
propiofenona son líquidos que pueden ser depurados por desti-  
lación fraccional o por separación cromatográfica. En estos  
casos, puede conseguirse una ulterior depuración convirtiendo  
los compuestos líquidos en las sales sólidas de adición áci-  
das, y recristalizando las sales sólidas a partir de un sol-  
vente apropiado. Se han revelado como solventes útiles para  
30 la recristalización de las sales el acetato de etilo, la ace



tona, la metil-etil-cetona, las mezclas de alcohol-éter tales como el éter de metanol-dietilo, y similares.

5. Los compuestos de la presente invención pueden emplearse con cualquier vehículo farmacéutico sólido o líquido adecuado para la administración oral o en supositorios. Los compuestos objeto de esta invención pueden también incluirse en composiciones de suplemento alimenticio tales como vitaminas y minerales, o en combinación con otros compuestos terapéuticamente activos tales como sedantes o laxantes.

10. Los ejemplos siguientes ilustrarán realizaciones específicas del presente invento.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de  $\alpha$ -dietilamino-m-trifluorometilpropiofenona.

15. Se añadió, agitanto, por espacio de tres, horas, una solución en éter de bromuro de m-trifluorometilfenilmagnesio preparado a partir de m-bromo- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorotolueno (90,0 gramos, 0,4 mol), magnesio (12,2 gramos, 0,5 gramo-átomo), y éter anhidroso (350 mililitros) a una solución de anhídrido propiónico (103 gramos, 0,798 mol) en 200 mililitros de éter.

20. La mezcla reaccional fue agitada durante otras dos horas a una temperatura por debajo de  $-40^{\circ}\text{C}$ , y a continuación se descompuso la mezcla producida mediante adición de 500 mililitros de solución saturada de cloruro amónico. Se separó la fase de éter se lavó con una solución de hidróxido sódico, con agua, y se  
25. secó después mediante sulfato magnésico. Se separó el solvente de éter y el producto líquido depuróse por destilación en vacío. Se obtuvieron cincuenta y siete gramos de m-trifluorometilpropiofenona.

30. Se combinó una solución agitada de m-trifluorometilpropiofenona (57 gramos, 0,282 mol) en 200 mililitros de cloruro de metileno, con bromo (45,0 gramos, 0,282 mol) durante



302068

5 un periodo de treinta minutos. La mezcla reaccional fue calen-  
 tada a reflujo durante un periodo adicional de dos horas. Des-  
 pués de tratarse la mezcla con una solución de carbonato só-  
 dico, se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó  
 y se separó el solvente, obteniéndose  $\alpha$ -bromo-m-trifluorome-  
 til-propiofenona.

10 Se calentó a reflujo una solución agitada de  $\alpha$ -bromo-  
m-trifluorometil-propiofenona (65,7 gramos, 0,234 mol) y die-  
 tilamina (35,2 gramos, 0,48 mol) en 250 mililitros de benceno  
 seco durante seis horas. Se lavó la mezcla con agua y se se-  
 paró la capa orgánica y se secó. Después de extraerse el sol-  
 vente por destilación, se disolvió el residuo en éter de pe-  
 troleo y se eluyó la solución mediante una columna de alúmina.  
 15 Se acidificó el eluyente con cloruro de hidrógeno etéreo y se  
 separó el producto en forma de aceite. Se purificó el aceite  
 por recristalización a partir de acetato de etilo, producién-  
 dose 9,1 gramos de hidrocioruro de  $\alpha$ -dietil-amino-m-trifluoro  
 metilpropiofenona, p.f. 120-123°C.

20 Anal. calcul. para  $C_{14}H_{18}F_3NO \cdot HCl$ : C, 54,28; H, 6,18  
 N, 4,52; Cl 11,45  
 Hallado: C, 53,88; H 3,38  
 N, 4,44; Cl 11,50

EJEMPLO 2

Hidrocioruro de  $\alpha$ -dietilamino-p-trifluorometilpropiofenona.

25 Cuando se sustituyó el bromuro de p-trifluorometilpro-  
 piofenona por m-trifluorometilfenil-magnesio en el procedi-  
 miento del ejemplo 1, se obtuvieron 51,8 gramos (p.f. 35-39°C)  
 de p-trifluorometilpropiofenona.

30 La bromación de la p-trifluorometilpropiofenona según  
 el procedimiento del ejemplo 1, dió un producto que era  $\alpha$ -bro-  
 mo-p-trifluorometilpropiofenona.

302968



5

Quando se aminó la  $\alpha$ -bromo-p-trifluorometilpropiofenona con dietilamina conforme al procedimiento del ejemplo 1, se obtuvieron 28 gramos de hidrocioruro de  $\alpha$ -dietilamino-p-trifluorometil-propiofenona (p.f. 155-159°C) como producto final.

EJEMPLO 3

Hidrocioruro de  $\alpha$ -dietilamino-o-trifluorometilpropiofenona.

10

Quando se sustituye bromuro de o-trifluorometilfenilmagnesio por bromuro de m-trifluorometilfenilmagnesio en el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene o-trifluorometilpropiofenona como primer intermedio.

La bromación de o-trifluorometilpropiofenona conforme al procedimiento del ejemplo 1 produce  $\alpha$ -bromo-o-trifluorometilpropiofenona.

15

La  $\alpha$ -bromo-o-trifluorometilpropiofenona se convierte por aminación con dietilamina según el procedimiento del ejemplo 1 en hidrocioruro de  $\alpha$ -dietilamino-o-trifluorometilpropiofenona.

EJEMPLO 4

20

Tabletas que contienen 25 miligramos de hidrocioruro de  $\alpha$ -dietilamino-m-trifluorometilpropiofenona.

25

Hidrocioruro de $\alpha$ -dietilamino-m-trifluorometilpropiofenona	0,025 kg.
Lactosa, U.S.P.	0,11875 kg.
Acido tartárico, Polvo, U.S.P.	0,00025 kg.
Almidón de maiz, U.S.P.	0,03 kg.
Almidón, soluble (al instante)	0,02 kg.
Color F, D y C	q.s.

30

Instrucciones para el granulado: Se mezclan previamente los ingredientes y se desmenuzan. Se granulan en un mezclador adecuado, con agua, para producir una granulación suave. Se tam



za en cribado de malla 4. Se extiende en bandejas y se seca hasta menos de un 2 por ciento de humedad. Se pasa en seco - por un tamiz de malla 12.

Lubricado:

5	Talco, U.S.P.	0,002 kg. (1%)
	Estearato de magnesio	0,004 kg. (2%)
	Peso total	0,2 kg.
	Peso de tableta	200 mg.
	Tamaño troquelado	3/8 pulgada (9,3 mm)
10	Número de tabletas	1000

EJEMPLO 5

Tabletas que contienen 25 miligramos de hidrocóloruro de  $\alpha$ -dietilamino-p-trifluorometilpropiofenona.

15	Hidrocóloruro de $\alpha$ -dietilamino-p-trifluoro-metilpropiofenona	0,025 kg.
	Lactosa, U.S.P.	0,11875 kg.
	Acido tartárico, polvo, U.S.P.	0,00025 kg.
	Almidón de maiz, U.S.P.	0,03 kg.
	Almidón, soluble (instántaneo)	0,02 kg.
20	Color F, D y C	q.s.

Instrucciones para el granulado: Se mezclan previamente los ingredientes y se desmenuzan. Se granulan en un mezclador adecuado, con agua, hasta producirse una granulación suave. Se pasa, mojado, por un tamiz de malla 4. Se extiende en bandejas y se seca hasta menos de un 2 por ciento de humedad. Se pasa en seco por un tamiz de malla 12.

Lubricado:

30	Talco, U.S.P.	0,002 (1%)
	Estearato de magnesio	0,004 kg (2%)
	Peso total	0,2 kg.
	Peso tableta	200 mg.



Tamaño del troquelado 3/8 pulg. (9,3 mm).  
Número de tabletas 1000

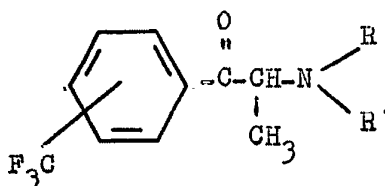
En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de compuestos de alfa-(dialquilamino)trifluorometilpropiofenona, según la fórmula:

10



donde R y R' son grupos alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, que comprende la fase de aminor una alfa-halotrifluorometilpropiofenona con una dialquilamina.

15

2. Un método según la reivindicación 1, en el que la halotrifluorometilpropiofenona empleada es  $\alpha$ -cloro-trifluorometilpropiofenona,  $\alpha$ -bromo-orto-trifluorometilpropiofenona,  $\alpha$ -bromo-para-trifluorometilpropiofenona,  $\alpha$ -bromo-meta-trifluorometilpropiofenona, respectivamente.

20

3. Un método según la reivindicación 1, o la 2, en el que la dialquilamina es dietilamina.

4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción tiene lugar a una temperatura de entre aproximadamente 50 y 125°C.

25

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita "UN METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE ALFA-(DIALQUILAMINO)TRIFLUOROMETILPROPIOFENONA!"

30

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 de agosto de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.